



(19) RU (11) 2029474 (13) C1

(51) Int. Cl.⁶ A 23 G 3/30, A 61 K 9/68

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **SPECIFICATION OF INVENTION FOR RUSSIAN FEDERATION PATENT**

(21), (22) Application: 4952384/13, 6/28/1991

(46) Publication Date: 2/27/1995

(56) References: U.S. Patent 4359479, Cl.
A 26G 3/30, 1970.

(71) Applicant:
**A. Ya. Rozanov,
V. A. Rozanov,
V. G. Sklyar,
S. I. Tetyusheva,
A. A. Lobenko**

(72) Inventor: **A. Ya. Rozanov, V. A. Rozanov,
V. G. Sklyar, S. I. Tetyusheva,
A. A. Lobenko, V. B. Spirichev,
N. G. Slavina**

(73) Patent Holder:
Svetlana Igorevna Tetyusheva

(71) Applicant (Cont.):
V. B. Spirichev, N. G. Slavina

(54) **CHEWING GUM**

(57) Abstract:

Use: in the food industry, specifically in confectionery, for the production of confectionery products, in particular chewing gum. The aim of the invention is to improve therapeutic and prophylactic properties aimed at normalizing carbohydrate and lipid metabolism. The essence of the invention is that a latex base of vinyl acetate oligomer, paraffin, and

wax is brought to a state of plasticity at 80°C and a melt of margarine, cocoa butter, and powdered sugar is added. Then the vitamins thiamine bromide, riboflavin mononucleotide, niacinamide, calcium pantothenate, and lipoic acid are added to the mixture, the ingredients being taken in the following proportions, % by wt.: thiamine bromide 0.08, riboflavin mononucleotide 0.08, niacinamide 0.3, calcium pantothenate 0.2, lipoic acid 0.1, and chewing gum base, sweetener, plasticizer, and fragrance comprising the balance. 2 tables.

(19) RU (11) 2029474 (13) C1

(19) RU (11) 2029474 (13) C1

The invention belongs to the food industry, specifically to the production of chewing gums, and can find application as a therapeutic agent aimed at preventing disruptions to carbohydrate and lipid metabolism and normalizing same.

The use of chewing gum ("gum") has several advantages over other medicinal forms:

- rapid uptake of medication from the oral cavity directly into the blood, bypassing the enterohepatic system;
- prompt transportation of drugs (after uptake into the bloodstream) to the working organs (brain, retina, heart and skeletal muscles, endocrine glands, kidneys);
- eliminates the need to create special conditions for prolonged drug action (for example, in case of injections) by creating depots (special oil emulsions, special drug complexes) that entail administration of undesirable foreign substances into the blood;
- considerable cost benefit inuring from the elimination of complex technology for ampulization, sterilization, and supplemental training of medical personnel.

Therapeutic gum formulations aimed at normalizing metabolism have been developed.

For example, the prior art knows a chewing gum containing the biological and energy stimulants bee pollen (0.3–0.45%) and flower pollen (4.0–5.6%), and a chewing gum containing ginseng. The prior art also knows a chewing gum containing adenosine mono-, di-, or triphosphate as an active therapeutic ingredient [2].

These analogs indubitably possess therapeutic and prophylactic action of a nonspecific nature, improving the body's overall resistance. However, in several cases, the treatment of specific types of diseases, for example cardiovascular, atherosclerosis, etc., requires the creation of a rapid, targeted effect on a specific pathogenetic link in order to correct metabolic disturbances, for example, carbohydrate and lipid metabolism.

The most similar to the claimed chewing gum is one that includes at least one energy-rich phosphate (AMP, ADP, or ATP).

However, although the expenditure of macroergic compounds rises considerably and is one of the characteristic features of the body's compensatory/adaptive reactions when various functions are disturbed, the administration of one energy component alone cannot be adequate in cases when the reserves of compensatory mechanisms are depleted and pathological changes in biochemical homeostasis are observed. For example, such a gum possesses inadequate therapeutic effect to correct carbo-

hydrate-lipid metabolism and must be accompanied by the prescription of additional specifically targeted medications. This need is dictated by the fact that the administration of additional portions of macroergic compounds is less fundamentally important for correction of metabolic disturbances than the stimulation of natural mechanisms for their endogenous synthesis, which is achieved by the use of vitamins.

10 The aim of the invention is to improve therapeutic and prophylactic properties aimed at normalizing carbohydrate and lipid metabolism.

To accomplish this, the gum contains as an active therapeutic ingredient a complex of functionally related vitamins that catalyze the critical biochemical processes of α -ketoacid (in particular, pyruvic acid) conversion, which are the basic link in carbohydrate-lipid metabolism. The vitamin complex includes five ingredients, as a 15 percentage of the dry weight of the gum: thiamine bromide 0.08, riboflavin 0.08, nicotinamide 0.30, calcium pantothenate 0.20, and lipoic acid 0.15.

This complex of functionally related B vitamins is theoretically valid for the treatment of a series of diseases that involve disturbances of carbohydrate-lipid metabolism (cardiovascular diseases, atherosclerosis, alloxan diabetes, etc.). However, one of the ingredient dosing options was developed for a combined ampule/enteric drug form that differs from those 20 claimed (daily dose):

- thiamine bromide 0.05 g;
- riboflavin mononucleotide 0.04 g;
- nicotinamide 0.2 g;
- calcium pantothenate 0.2 g;
- lipoic acid 0.05 g.

The disadvantages of the ampulized forms of 25 vitamin medications considerably limit the application of the complex, especially under ambulatory conditions. The main disadvantage of these medications is the possibility of chemical reaction between the vitamins in their concentrated solutions, toxic allergic reactions, the pain of injection when most vitamins are injected due to acid reaction or the presence of salts, the complexity of the technology required to make sterile lyophilized ampulized multivitamin preparations using stabilizers of atmospheric composition

30 over the solution, and what is very important, the nonuniformity of therapeutic concentrations in the blood after injection (maximum concentration in the first 15 min. after injection and then rapid decline). In addition, parenteral and enteric administration of vitamins for therapeutic purposes assumes the use of fairly large doses of the 35 substances, which involves limitation of their permeability through histohematic barriers.

(19) RU (11) 2029474 (13) C1
(11) RU (13) 2029474 (13) C1

(19) RU (11) 2029474 (13) C1

(19) RU (11) 2029474 (13) C1

The claimed multivitamin complex administered in chewing gum lacks these disadvantages and causes no complications because when vitamins are taken up in the oral cavity, they pass rapidly across the biological barrier of the mucosa, but steady concentrations are created in the blood due to the prolonged uptake of vitamins as a result of their delayed release from the gum. In addition, the inclusion of vitamins in these doses as part of the gum improves its organoleptic properties (color, flavor, aftertaste).

Vitamin dosages for the invention were developed by studying the dynamics of vitamin extraction by isotope method while modeling the chewing process for 5, 10, 15, 20, 25, and 30 min. (Table 1).

The following ingredient composition was determined based on the resulting percentage vitamin yield from the gum (Table 2).

Technology for introducing the vitamin complex into the chewing gum:

The formula quantity of latex base is warmed in an electric cabinet to a plastic state ($T = 70\text{--}80^\circ\text{C}$). The warmed base is loaded into a mixer and mixed for 15–20 min., and a melt of margarine, cocoa butter, paraffin, and wax is added. The result is mixed for 10 minutes. The formula quantity of powdered sugar is added in three portions at 10-minute intervals. The formula quantity of vitamins is added with the last batch of powdered sugar. The mixture is mixed for 2–5 min, unloaded from the mixer, and formed.

Example. A latex base of vinyl acetate oligomer, paraffin, and wax is heated in an electric cabinet to a plastic state at 80°C . The heated base is loaded into a mixer and mixed for 15–20 min. Then a melt of margarine and cocoa butter is added and the result is mixed for 10 minutes. The formula quantity of powdered

sugar is added in three portions at 10-minute intervals. The formula quantity of vitamins (thiamine bromide 0.08%, riboflavin 0.08%, nicotinamide 0.30%, calcium pantothenate 0.20%, lipoic acid 0.15) is added to the mixture with the last batch of powdered sugar and mixed for 4 min. The mixture is unloaded from the mixer, cooled, and formed.

As a control formulation, an experimental batch of 100 sticks of gum with ATP (at the injection dose) was made. The test batch was made according to the claim. The gum base in the two batches was identical.

The course of treatment included three to four daily uses of the gum for 15–20 minutes after meals over a three-week period. The course was administered to 30 persons in a cardiology ward (15 received ATP, 15 received vitamins). The therapeutic effect was assessed by checking the body's vitamin supply by mg-hourly excretion of vitamins with urine, and by basic measures of carbohydrate-lipid metabolism (total cholesterol, esterified cholesterol, triglycerides, etc.).

Claim

CHEWING GUM, containing a base, sweetener, plasticizer, fragrance, and therapeutic ingredients, characterized by the fact that as therapeutic ingredients, it contains thiamine bromide, riboflavin mononucleotide, calcium pantothenate, nicotinamide, and lipoic acid in the following proportions, percent by weight:

- thiamine bromide 0.08;
- riboflavin mononucleotide 0.08;
- nicotinamide 0.3;
- calcium pantothenate 0.2;
- lipoic acid 0.1;
- chewing gum base, sweetener, plasticizer, and fragrance 99.24.

(19) RU (11) 2029474 (13) C1

Table 1. Degree of Vitamin Extraction from Chewing Gum (*n* = 36)

Ultimate Vitamin Yield, % of Initial Content				
¹⁴ C-Nicotinic Acid	¹⁴ C-Calcium Pantothenate	¹⁴ C-Riboflavin	³⁵ S-Thiamine	Lipoic Acid
32	58.5	60.5	35.6	40

Table 2. Composition of Vitamin-Containing Chewing Gum

Vitamin	Degree of Extraction from Gum, %	Dose per Portion, mg	Daily Dose, mg	Content in Gum, g per 5 g	Content in Gum, %
Thiamine bromide	35.6	0.0014	0.0056	0.0004	0.08
Riboflavin	60.5	0.0024	0.0096	0.004	0.08
Calcium pantothenate	58.5	0.0060	0.0240	0.010	0.20
Nicotinamide	32	0.0050	0.0200	0.015	0.30
Lipoic acid	40.2	0.0032	0.128	0.008	0.15

(19) RU (11) 2029474 (13) C1

(19) RU (11) 2029474 (13) C1



(19) RU (11) 2 029 474 (13) C1
(51) Int. Cl. 6 A 23 G 3/30, A 61 K 9/68

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 4952384/13, 28.06.1991

(46) Date of publication: 27.02.1995

(71) Applicant:
Rozanov A.Ja.,
Rozanov V.A.,
Skijar V.G.,
Tetjusheva S.I.,
Lobenko A.A.

(72) Inventor: Rozanov A.Ja.,
Rozanov V.A., Skijar V.G., Tetjusheva
S.I., Lobenko A.A., Spirichev V.B., Slavina N.G.

(73) Proprietor:
Tetjusheva Svetlana Igorevna

(71) Applicant (cont.):
Spirichev V.B., Slavina N.G.

(54) CHEWING GUM

(57) Abstract:

FIELD: food industry. SUBSTANCE: latex base made of vinyl acetate oligomer, paraffin and wax is brought about plasticity state at 80 C, and melt of margarine, butyrum-cacao and sugar powder is added. Then vitamins were added to the mixture: thiamine bromide, riboflavin mononucleotide, nicotine amide, pantothenate calcium, lipoic acid, and components were taken at the

following ratio, wt. -%: thiamine bromide 0.08; riboflavin mononucleotide 0.08; nicotine amide 0.3; pantothenate calcium 0.2; lipoic acid 0.1; base of chewing gum, sweetener, plasticizer and aromatic principle - the rest. EFFECT: increased curative-prophylaxis properties showing normalization of carbohydrate-lipid metabolism. 2 tbl

R
U
2
0
2
9
4
7
4
C
1

R
U
2
0
2
9
4
7
4
C
1

Изобретение относится к пищевой промышленности, а именно к производству жевательных резинок, и может найти применение в качестве лечебного средства, направленного на профилактику нарушений и нормализацию углеводно-липидного обмена.

Использование жевательной резинки (ЖР) как лекарственной формы имеет перед другими ряд преимуществ:

быстрое всасывание препарата из полости рта прямо в кровь, минуя энтерогепатическую систему;

незамедлительный (после всасывания в кровоток) транспорт лекарственных веществ к рабочим органам (головной мозг, сетчатка глаза, сердечная и скелетные мышцы, железы внутренней секреции, почки);

отпадает необходимость создания специальных условий для пролонгированного действия препаратов (например, в случае инъекций) путем создания депо (спец. масляные эмульсии, спец. комплексированные препараты), сопровождающихся введением в кровь инородных нежелательных веществ;

значительный экономический эффект, складывающийся из исключения сложной технологии ампулирования, стерилизации, повышения квалификации медперсонала.

В настоящее время разработаны рецептуры ЖР лечебного характера, направленного на нормализацию метаболизма.

Так, известна жевательная резинка, содержащая биологические и энергетические стимуляторы - прополис (0,3-0,45%) и цветочную пыльцу (4,0-5,6%), а также жевательная резинка, содержащая в своем составе женевшень. Кроме того, известна жевательная резинка, содержащая в качестве активного лечебного компонента аденоzin моно(ди, три)fosfat [2].

Указанные аналоги несомненно обладают лечебно-профилактическим действием неспецифического характера, повышая общую резистентность организма. Однако в ряде случаев для лечения конкретных видов заболеваний, например сердечно-сосудистых, атеросклероза и т. д., необходимо создание быстрого направленного воздействия на определенное звено патогенеза для коррекции нарушений метаболизма, например, углеводно-липидного обмена.

Наиболее близкой к предлагаемой является жевательная резинка, включающая по крайней мере один богатый энергией фосфат (АМФ, АДФ или АТФ).

Однако, хотя расход макроэргических соединений значительно возрастает и является одной из характерных черт компенсаторно-приспособительных реакций организма при нарушении различных его функций, введение в организм только одного энергетического компонента не может быть достаточным в тех случаях, когда резервы компенсаторных механизмов истощены и наблюдаются патологические изменения биохимического гомеостаза. Лечебный эффект такой ЖР, например, для коррекции углеводно-липидного обмена недостаточен и должен сопровождаться назначением дополнительных лекарственных средств специфической направленности. Такая необходимость диктуется тем, что принципиально важным для коррекции

метаболических нарушений является не столько введение в организм дополнительных порций макроэргических соединений, сколько стимуляция естественных механизмов их эндогенного синтеза, что и достигается с использованием витаминов.

Целью изобретения является повышение лечебно-профилактических свойств, направленных на нормализацию углеводно-липидного обмена.

Для этого в качестве активного лечебного компонента ЖР включает комплекс функционально связанных витаминов, катализирующих важнейшие биохимические процессы превращения α -кетокислот (в частности, пировиноградной кислоты), являющихся основным звеном углеводно-липидного обмена. Комплекс включает пять компонентов, % от сухой массы ЖР: тиаминбромид 0,08, рибофлавин 0,08, никотинамид 0,30, пантотенат кальция 0,20, липоевая кислота 0,15.

Данный комплекс функционально связанных витаминов группы В теоретически обоснован для лечения ряда заболеваний, сопровождающихся нарушениями углеводно-липидного обмена.

(сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, аллоксанового диабета и т.д.). Однако один из вариантов дозировки ингредиентов разработан для сочетанной ампульно-энтеральной лекарственной формы, отличающейся от предлагаемых, (сущ.доза):

бромид
тиамина 0,05 г ампульная мононуклеодизировка тид рибофлавина 0,04 г
никотина-
мид 0,2 г
пантотенат
кальция 0,2 г
липоевая
кислота 0,05

Недостатки ампулированных форм витаминных лекарственных препаратов значительно ограничивают применение комплекса и особенно в амбулаторных условиях. Основным недостатком данных препаратов является возможность химического взаимодействия витаминов в их концентрированных растворах, токсические аллергические реакции, болезненность инъекции при введении большинства витаминов из-за их кислой реакции или наличия солей, сложность технологии изготовления стерильных

лиофилизованных ампулированных поливитаминных препаратов с использованием стабилизаторов изменения состава атмосферы над раствором и, что весьма существенно, - неравномерность терапевтических концентраций в крови после инъекции (максимальная концентрация в первые 15 мин после инъекции и затем быстрое ее снижение). Кроме того, парентеральное и энтеральное применение витаминов с лечебной целью предусматривает применение довольно больших доз веществ, что связано с ограничением их проницаемости через

гистогематические барьеры.

Предлагаемый поливитаминный комплекс, введенный в состав ЖР, лишен указанных недостатков, не вызывает осложнений, так как при всасывании витаминов в полость рта

быстро проходит через биологический барьер слизистой оболочки, однако при этом создаются их стационарные концентрации в крови, что связано с пролонгированием всасывания витаминов в силу их замедленного выхода из состава ЖР. Кроме того, включение в состав ЖР витаминов в указанных дозировках улучшают ее органолептические качества (цвет, вкус, послевкусие).

Разработка дозировок витаминов по изобретению была проведена при изучении динамики экстракции витаминов изотопным методом при моделировании процесса жевания на 5, 10, 15, 20, 25, 30 мин (табл.1).

С учетом процента полученного выхода витаминов из ЖР был определен следующий состав компонентов (табл.2).

Технология введения комплекса витаминов в жевательную резинку:

Рецептурное количество латексной основы разогревают в электрошкафу до состояния пластичности ($t=70-80^{\circ}\text{C}$). Разогретую основу загружают в смеситель и перемешивают 15-20 мин, вводят сплав маргарина, какао-масла, парафина и воска. Размешивают 10 мин. Вводят рецептурное количество сахарной пудры в три приема с интервалом в 10 мин. Рецептурное количество витаминов вводится в смесь с последней порцией сахарной пудры. Перемешивают 2-5 мин. Массу выгружают из смесителя и формуют.

Прииме. Латексную основу из олигомера винилацетата, парафина и воска разогревают в электрошкафу до состояния пластичности при 80°C . Разогретую основу загружают в смеситель и перемешивают 15-20 мин, затем вводят сплав маргарина, какао-масла и размешивают 10 мин. Вводят рецептурное количество сахарной пудры в три приема с интервалом в 10 мин. Рецептурное количество витаминов вводится

в смесь с последней порцией сахарной пудры (бромид тиамина 0,08%, рибофлавин 0,08%, никотинамид 0,30%, пантотенат кальция 0,20%, липоевая кислота 0,15%), перемешивают 4 мин. Массу выгружают из смесителя, охлаждают и формуют.

В качестве контрольной рецептуры была изготовлена экспериментальная партия ЖР с АТФ (в дозировке для инъекций) - 100 шт. Опытная партия была изготовлена согласно формуле. Основа состава ЖР в обоих партиях была одинаковой.

Курс лечения включал ежедневное 3-4-кратное употребление ЖР после еды в течение 15-20 мин на протяжении трех недель. Курс лечения был проведен в кардиологическом отделении на 30 чел. (15 чел. - АТФ, 15 чел. - витамины). Оценка лечебного эффекта осуществлялась путем проверки витаминной обеспеченности организма методом мг-часовой экскреции витаминов с мочой, а также по основным показателям углеводно-липидного обмена (общий холестерин, этерифицированный холестерин, тригли-цериды и др.).

Формула изобретения:

ЖЕВАТЕЛЬНАЯ РЕЗИНКА, содержащая основу, подспластитель, пластификатор, ароматизатор и лечебные компоненты, отличающаяся тем, что в качестве лечебных компонентов она содержит тиамина бромид, рибофлавинмононуклеотид, кальция пантотенат и никотинамид и липоевую кислоту при следующем соотношении компонентов, мас.%:

Тиамина бромид - 0,08

Рибофлавинмононуклеотид - 0,08

Никотинамид - 0,3

Кальция пантотенат - 0,2

Липоевая кислота - 0,1

Основа жевательной резинки, подспластитель, пластификатор и ароматизатор - 99,24

40

45

50

55

60

RU 2029474 C1

Таблица 1

Степень экстракции витаминов из жевательной резинки (n=36)

Конечный выход витаминов, % от исходного содержания				
¹⁴ C-никотиновая кислота	¹⁴ C-пантотенат кальция	¹⁴ C-рибофлавин	³⁵ S-тиамин	липовая кислота
32	58.5	60.5	35.6	40

Таблица 2

Состав витаминсодержащей РЖ

Витамины	Степень экстракции из ЖР, %	Доза прием, мг	Суточная доза, мг	Содержание в ЖР (г на 5 г)	Содержание в ЖР, %
Бромид-тиамина	35.6	0,0014	0,0056	0,0004	0,08
Рибофлавин	60.5	0,0024	0,0096	0,004	0,08
Пантотенат-Са	58.5	0,0060	0,0240	0,010	0,20
Никотинамид	32	0,0050	0,0200	0,015	0,30
Липоевая кислота	40.2	0,0032	0,128	0,008	0,15

RU 2029474 C1